

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.  
12. Jg. 1974, S. 408–414

## Beeinflussung der Reninaktivität und der Reninsubstratkonzentration im Plasma durch orale Contraceptiva<sup>1)</sup>

Von H. Kaulhausen, W. Oehm, G. Fritzsche<sup>2)</sup> und H. Breuer

Institut für Klinische Biochemie und Frauenklinik der Universität Bonn

(Eingegangen am 27. März/12. Juni 1974)

Mit Hilfe einer radioimmunologischen Methode zur Messung von Angiotensin I wurden die Reninaktivität und die Reninsubstratkonzentration im Plasma bei zehn bzw. vier gesunden jungen Frauen unter der Einnahme eines oralen Contraceptivums während eines ganzen Cyclus bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten in zweitägigen Abständen morgens vor dem Aufstehen. Die verwendeten oralen Contraceptiva enthielten als Östrogenkomponente in neun Fällen 17  $\alpha$ -Äthinylostradiol-17 $\beta$ ; die Gestagenkomponente war bei jeweils vier Versuchspersonen Lynestrenol bzw. Norgestrel.

Die Reninaktivität im Plasma zeigte bei sieben Versuchspersonen wenige Tage nach Beginn der Einnahme des Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparates einen signifikanten Anstieg; allerdings stieg die Reninaktivität im Plasma nur bei einer Frau auf pathologisch erhöhte Werte an. Während des Einnahmecycle blieb die Reninaktivität im Plasma nicht auf einem konstanten Niveau, sondern zeigte deutliche Schwankungen; diese dürften vor allem auf renale Regulationsvorgänge zurückzuführen sein. Die Reninsubstratkonzentration im Plasma war ebenfalls bei drei Versuchspersonen erheblichen Veränderungen nicht nur zu Beginn, sondern auch im Verlaufe der Behandlung mit oralen Contraceptiva unterworfen. Dies deutet darauf hin, daß im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein Rückkopplungsmechanismus besteht, der die Synthese von Reninsubstrat in der Leber beeinflußt. Bei keiner der untersuchten Frauen bestand oder entwickelte sich eine Hypertonie; somit bleibt offen, ob Verlaufskontrollen der Reninaktivität im Plasma Rückschlüsse auf eine mögliche Disposition zur Hypertonie nach Behandlung mit oralen Contraceptiva gestatten.

### *The effect of oral contraceptives on plasma renin activity and plasma renin substrate concentration*

During one cycle of oral contraceptive treatment, blood was taken every second day from ten healthy young women before rising from bed. Plasma renin activity was determined by means of a sensitive radioimmunoassay of angiotensin I; in four subjects, plasma renin substrate concentration was estimated using the same radioimmunoassay. In nine experiments the oral contraceptive contained 17  $\alpha$ -ethinyloestradiol-17 $\beta$  as the oestrogenic component; either norgestrel and lynestrenol were used as progestagens in four cases.

A few days after starting the administration of the oral contraceptive, there was a significant rise in plasma renin activity in seven subjects. However, values of plasma renin activity above the normal range were only detected in one subject. Plasma renin activity did not remain at a constant level during the administration period, but showed characteristic variations; these were possibly due to some regulation mechanisms in the kidney. In three of the four subjects examined, plasma renin substrate concentration also showed distinct changes at the beginning and during the course of the treatment. From these results it may be concluded that feedback mechanisms within the renin-angiotensin-aldosterone system may influence renin substrate synthesis in the liver. Hypertension did not develop in any of the ten women observed. Therefore, it remains speculative whether measurements of plasma renin activity or plasma renin substrate concentration reveal a possible disposition to hypertension induced by oral contraceptives.

Seit der ersten uns bekannten Mitteilung von Owen (2) wurde während der letzten Jahre über zahlreiche Fälle von Hypertonie nach Behandlung mit oralen Contraceptiva berichtet (3–29). In prospektiven Studien beobachteten Tyson (6) und Saruta et al. (21) bei 15 % bzw. 19 % ihrer Patientinnen eine deutliche Blutdrucksteigerung. Andere Untersucher (27, 30) fanden hingegen nur einen geringen, wenn auch statistisch signifikanten Anstieg des mittleren Blutdrucks. Crane et al. (24) stellten bei 21 von 325 Patientinnen (6,5 %) fest, daß sich eine Hypertonie erst nach Beginn der Einnahme von oralen Contraceptiva entwickelt hatte. Die Angaben über die Häufigkeit einer signifikanten Blutdruckstei-

gerung bzw. der Entstehung einer Hypertonie nach Einnahme oraler Contraceptiva sind ebenso unterschiedlich wie die untersuchten Kollektive; umso mehr ist die Frage nach der Ursache dieser Nebenwirkung im Hinblick auf die weitverbreitete Anwendung hormonaler Contraceptiva von erheblichem pathobiochemischem und klinischem Interesse.

Da orale Contraceptiva das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen (3, 5, 9, 21, 24, 29, 31–36), liegt ein Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und dem in einzelnen Fällen beobachteten Blutdruckanstieg nahe. Im allgemeinen sind nach Verabreichung von Östrogen-Gestagen-Präparaten die Reninsubstratkonzentration und die Reninaktivität<sup>3)</sup> im Plasma (Parameter der Angiotensinbildung) gesteigert, während die sog. Plasmareninkonzentration (Parameter der

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen von H. Kaulhausen auf dem IX. Acta endocrinologica Congress in Oslo, 17.–21. Juni 1973 (1).

<sup>2)</sup> Teil der Dissertation von G. Fritzsche, Medizinische Fakultät der Universität Bonn.

<sup>3)</sup> Renin EC 3.4.99.19

Tab. 1. Statistische Signifikanz (t-Test nach *Student*) der Veränderungen der Reninaktivität im Plasma zwischen dem 1.–5. Cyclustag einerseits und 6.–25. Cyclustag andererseits. Die Werte der Reninaktivität im Plasma wurden bei 13 unbehandelten Versuchspersonen gewonnen sowie bei 9 Frauen, die mit oralen Contraceptiva behandelt wurden. Es wurden bei den einzelnen Versuchspersonen jeweils mehrere Bestimmungen der Reninaktivität im Plasma durchgeführt.

Reninaktivität im Plasma [ $\mu\text{gAI/l} \times \text{h}$ ]	Cyclustag		Statistische Signifikanz
	1.–5.	6.–25.	
Unbehandelt (13 Frauen)	$1,6 \pm 0,9$ (N = 42)	$2,2 \pm 1,4$ (N = 128)	$0,02 > p > 0,01$
Orale Contraceptiva (9 Frauen)	$2,0 \pm 1,4$ (N = 28)	$3,1 \pm 1,7$ (N = 84)	$0,005 > p > 0,001$
Statistische Signifikanz	$0,2 > p > 0,1$	$p < 0,001$	–

Die Reninsubstratkonzentration im Plasma stieg bei den vier untersuchten Frauen nach Beginn der erneuten Einnahme des oralen Contraceptivums auf das Zweibis Fünffache an. Bei einer Versuchsperson blieb die Reninsubstratkonzentration im Plasma während der Einnahmephase praktisch konstant (Abb. 2b); bei den übrigen Frauen (Abb. 1 a, c, d) traten deutliche Schwankungen auf, die bei zwei Versuchspersonen (Abb. 1 c, d) eine Parallelität zum Verhalten der Reninaktivität im Plasma zeigten. Die Ursache dieser Veränderungen der Reninsubstratkonzentration im Plasma ist bisher unbekannt; möglicherweise existiert im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein Rückkopplungsmechanismus, der die Synthese von Reninsubstrat in der Leber hemmen kann. Die von uns gemessenen Werte der Reninsubstratkonzentration im Plasma von Frauen unter oralen Contraceptiva sind höher als die früher in der Literatur mitgeteilten Werte; sie stimmen jedoch – mit Ausnahme der Versuchsperson D. O. – gut mit den von *Oelkers* und Mitarbeitern (persönliche Mitteilung) gewonnenen Ergebnissen ( $5\,000$ – $10\,000\ \mu\text{g}$  Angiotensin I/l Plasma) überein. Als Ursache für die relativ hohen Werte der Reninsubstratkonzentration im Plasma kommen vor allem in Betracht:

1. Ein hoher Reinheitsgrad der hier verwendeten Reninpräparation,
2. Hemmung der restlichen Angiotensinasen durch Enzyminhibitoren,
3. falschniedrige Angiotensin I-Konzentration in der benutzten, käuflich erworbenen Angiotensin I-Standardlösung.

Verantwortlich für den unmittelbaren Anstieg der Reninaktivität im Plasma nach Beginn der Einnahme oraler Contraceptiva dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit der Östrogenanteil der Präparate sein. So wurde schon früher eine erhöhte Reninaktivität im Plasma nach Verabreichung hoher Dosen ( $0,5\ \text{mg}$  täglich) von

$17\alpha$ -Äthinylöstradiol- $17\beta$  beschrieben (38, 39); wie vor kurzem gezeigt wurde, kann dieser Anstieg schon 1–3 Tage nach Beginn der Behandlung mit  $17\alpha$ -Äthinylöstradiol- $17\beta$  auftreten (40). Die Ursache für die erhöhte Reninaktivität im Plasma ist – unter Annahme einer fehlenden Substratsättigung im Plasma (3, 31, 33) und in Übereinstimmung mit den bei den Versuchspersonen B. E., D. O. und D. P. (Abb. 1 a, c, d) gewonnenen Ergebnissen – in der gesteigerten hepatischen Synthese von Reninsubstrat zu suchen; solche Steigerungen wurden bereits 1967 nach Einnahme von Östrogenen und oralen Contraceptiva sowie in der Schwangerschaft beschrieben (31).

Während das Verhalten der Reninaktivität im Plasma im ovulatorischen Cyclus eine Parallelität zur Konzentration der weiblichen Sexualhormone im Plasma vermuten läßt (41, 42), war bei den mit Östrogen-Gestagen-Präparaten behandelten Frauen kein entsprechendes Verhalten der Reninaktivität im Plasma nachweisbar; statt dessen ist die Reninaktivität im Plasma häufigen und ausgeprägten Schwankungen unterworfen. Diese können als Folge renaler Regulationsmechanismen gedeutet werden. Der deutliche anfängliche Anstieg der Reninaktivität im Plasma, der möglicherweise durch eine erhöhte Reninsubstratkonzentration im Plasma bedingt ist, führt über eine erhöhte Produktion von Angiotensin und Aldosteron zu einer verstärkten Natriumrückresorption und Hypervolämie; hiermit stimmt die Beobachtung überein, daß bei sechs Frauen nach zwei- bis dreimonatiger Behandlung mit einem Kombinationspräparat neben dem systolischen Blutdruck auch das Herzminutenvolumen (besonders das Schlagvolumen), das Plasmavolumen und das Körpergewicht signifikant anstiegen (30). Bei einem bestimmten Schwellenwert sprechen möglicherweise renale Osmo- und Baroreceptoren an und drosseln die Reninbildung im iuxtaglomerulären Apparat der Niere; dadurch wird die effektive Reninaktivität im Plasma und die Freisetzung von Angiotensin wieder gesenkt. Es ist denkbar, daß ein Versagen dieser Receptoren oder ein verzögertes Ansprechen auf einem zu hohen Niveau eine Ursache für das gelegentliche Auftreten einer Hypertonie nach oralen Contraceptiva darstellen (vgl. 43). Diese Theorie wird durch die Feststellung erhärtet, daß die Reninfreisetzung unter oralen Contraceptiva bei denjenigen Frauen, deren Blutdruck konstant anstieg, signifikant höher war als bei den übrigen Versuchspersonen (21). Die Bedeutung der verminderten Feedback-Suppression der Reninbildung für das Entstehen der Hypertonie nach oralen Contraceptiva wurde verschiedentlich diskutiert (21, 29, 33).

Unsere Beobachtung, daß auch die Reninsubstratkonzentration im Plasma während der Einnahme eines Contraceptivums (Lyndiol) erheblichen und teilweise parallelen Schwankungen zur Reninaktivität unterworfen sein kann, deutet allerdings auf die Möglichkeit hin, daß das beschriebene Verhalten der Reninaktivität im Plasma

Folge einer veränderten Reninsubstratsynthese in der Leber und nicht einer veränderten Reninfreisetzung aus der Niere ist.

Bei keiner der von uns untersuchten Frauen bestand oder entwickelte sich eine Hypertonie; nur in einem Fall (B. E.) wurden pathologisch erhöhte Werte der Reninaktivität im Plasma während des Untersuchungszeitraums beobachtet. Somit muß die eingangs gestellte Frage, ob aus dem Verhalten des Renin-Angiotensin-Systems Rückschlüsse auf eine mögliche Disposition zur Hypertonie nach Einnahme oraler Contraceptiva gezogen werden können, offen bleiben. Nach den hier vorgelegten Ergebnissen, die unter standardisierten Bedingungen gewonnen wurden, dürften Bestimmungen der Renin-

aktivität im Plasma allenfalls Hinweise auf die möglichen Ursachen der beobachteten Blutdruckerhöhungen geben.

#### Danksagung

Herrn Professor Dr. W. Oelkers, Medizinische Klinik und Poliklinik am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, danken wir für die freundliche Überlassung von menschlichem Renin. Dem Medical Research Council, London, sind wir für die Überlassung von Proben des Research Standard A for Human Renin 68/356 zu Dank verpflichtet. Fräulein *Elske Fresemann*, Fräulein *Micheline Lafosse* und Herrn *W. Mühlbauer* danken wir für die Unterstützung bei der Betreuung der Versuchspersonen und bei der Aufarbeitung der Blutproben.

#### Literatur

- Kaulhausen, H., Oehm, W. & Breuer, H. (1973), *Acta Endocrinol. (Copenhagen) Suppl.* 177, 192.
- Owen, G. (1966), *Canad. Med. Ass. J.* 95, 167.
- Laragh, J. H., Sealey, J. E., Ledingham, J. G. G. & Newton, M. A. (1967), *J. Amer. Med. Ass.* 201, 918–922.
- Woods, J. W. (1967), *Lancet* II, 653–654.
- Newton, M. A., Sealey, J. E. & Ledingham, J. G. G. (1968), *Amer. J. Obstet. Gynec.* 101, 1037–1045.
- Tyson, J. E. A. (1968), *Amer. J. Obstet. Gynec.* 100, 875–876.
- MacIntosh, A. M. (1968), *Med. J. Aust.* 55/II, 1010–1011.
- Kunin, C. M., McCormack, R. C. & Abernathy, J. R. (1969), *Arch. Int. Med.* 123, 362–365.
- Weinberger, M. H., Collins, R. D., Dowdy, A. J., Nokes, G. W. & Luetscher, J. A. (1969), *Ann. Int. Med.* 71, 891–902.
- Goodlin, R. & Waechter, V. (1969), *Lancet* I, 1262–1263.
- Loudon, N. B. & Burton, J. L. (1969), *Lancet* II, 217.
- Harris, P. W. R. (1969), *Lancet* II, 466–467.
- McEwan, J. (1969), *Lancet* II, 594.
- MacLeod, M. (1969), *Lancet* II, 1139–1140.
- Bercovici, J. P. & Collin de l'Hortet, G. (1969), *Lancet* II, 1300–1301.
- Clezy, T. M. (1970), *Med. J. Aust.* 57/II, 638–640.
- Lansing, A. M. (1970), *Ann. Surg.* 171, 731–734.
- Laragh, J. H. (1970), *Circulation* 42, 983–985.
- Renschler, H. E. & Hofmann, W. D. (1970), *Med. Welt* 21 N. F., 1849–1850.
- Russell, R. P. & Sullivan, M. A. (1970), *Johns Hopk. Med. J.* 127, 287–293.
- Saruta, T., Saade, G. A. & Kaplan, N. M. (1970), *Arch. Int. Med.* 126, 621–626.
- N. N. (Leitartikel) (1970), *Brit. Med. J.* II, 378.
- N. N. (Leitartikel) (1970), *J. Amer. Med. Ass.* 214, 136–137.
- Crane, M. G., Harris, J. J. & Winsor III, W. (1971), *Ann. Int. Med.* 74, 13–21.
- Hofmann, W. D. & Renschler, H. E. (1971), *Geburtsh. Frauenheilk.* 31, 159–165.
- Laragh, J. H. (1971), *Amer. J. Obstet. Gynec.* 109, 210–213.
- Weir, R. J., Briggs, E., Browning, J., Mack, A., Naismith, L., Taylor, L. & Wilson, E. (1971), *Lancet* I, 467–471.
- N. N. (Leitartikel) (1971), *Lancet* I, 485.
- Beckerhoff, R., Luetscher, J. A., Wilkinson, R., Gonzales, C. & Nokes, G. W. (1972), *J. Clin. Endocr. Metab.* 34, 1067–1073.
- Walters, W. A. W. & Lim, Y. L. (1969), *Lancet* II, 879–881.
- Helmer, O. M. & Judson, W. E. (1967), *Amer. J. Obstet. Gynec.* 99, 9–17.
- Crane, M. G. & Harris, J. J. (1969), *J. Clin. Endocr. Metab.* 29, 558–562.
- Skinner, S. L., Lumbers, E. R. & Symonds, E. M. (1969), *Clin. Sci.* 36, 67–76.
- Douglas, B. H., Hull, R. P. & Langford, H. G. (1969), *J. Clin. Invest.* 48, 22a.
- Cain, M. D., Walters, W. A. & Catt, K. J. (1971), *J. Clin. Endocr. Metab.* 33, 671–676.
- Catt, K. J., Cran, E., Zimmet, P. Z., Best, J. B., Cain, M. D. & Coghlan, J. P. (1971), *Lancet* I, 459–464.
- Haber, E., Koerner, T., Page, L. B., Kliman, B. & Purnide, A. (1969), *J. Clin. Endocr. Metab.* 29, 1349–1355.
- Crane, M. G., Heitsch, J., Harris, J. J. & Johns, V. J. (1966), *J. Clin. Endocr. Metab.* 26, 1403–1406.
- Crane, M. G. & Harris, J. J. (1969), *J. Clin. Endocr. Metab.* 29, 550–557.
- Kaulhausen, H., Mühlbauer, W., Beck, K. J. & Breuer, H. (1974), *Acta Endocrinol. (Copenhagen) Suppl.* 184, 54.
- Kaulhausen, H., Schmidt, H., Lindstaedt, H. & Breuer, H. (1972), *diese Z.* 10, 151–155.
- Kaulhausen, H., Oehm, W. & Breuer, H. (1974), *Klin. Wochenschr.* 52, 33–38.
- Laragh, J. H. (1972), *Postgrad. Med.* 52, 98–107.

Prof. Dr. H. Breuer  
5300 Bonn 1  
Venusberg